

Istruzioni operative

LOCK-THERAPY

Rev. /RM del 25/11/2024	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dal Direttore Generale Dott. Giuseppe Drago

Indice

1. Scopo	3
2. Glossario	3
3. Campo di Applicazione	3
4. Unità Operative coinvolte	3
5. Modalità operativa	4
5.1 La diagnosi di infezione correlata a cateteri intravascolari si basa sulle seguenti metodiche:	7
5.1.1 Indicazioni ALT	7
5.1.2 Indicazioni per rimozione di un catetere vascolare:.....	8
5.1.3 Controindicazioni per ALT:	8
5.1.4 Procedure per esecuzione ALT:	9
5.1.5 Preparazione ALT:.....	9
5.1.6 Procedura infermieristica:.....	10
5.1.7 Esempi di Checklist	11
5.1.8 Prevenzione secondaria CRBSI	12
6. Riferimenti Bibliografici	14
7. Allegati.....	16

1. Scopo

Diffondere l'utilizzo di Lock-therapy al fine di salvare ove possibile i dispositivi vascolari infetti e unificare la procedura in tutte le unità operative dell'ASP.

2. Glossario

Lock-Therapy: "chiusura" con soluzione antibiotica

PICC: Peripherally Inserted Central Catheter. È un catetere inserito nel sistema venoso centrale attraverso una vena periferica

Cateteri vascolari tunnellizzati e non tunnellizzati: i cateteri tunnellizzati percorrono un tragitto sottocutaneo prima dell'accesso in vena, è abbastanza stabile e consente al soggetto di muoversi più agevolmente. I cateteri non tunnellizzati (per esempio il PICC - Catetere Centrale ad Inserzione Periferica) invece sono inseriti direttamente in vena.

Porth-a-cath: Il Port è un dispositivo totalmente impiantabile per accesso venoso centrale a lungo termine. Il sistema viene impiantato sottocute e non esistono elementi esterni; attraverso un ago speciale il Port può essere usato per fare infusioni endovenose senza più necessità di cercare un accesso venoso.

3. Campo di Applicazione

Tutte le unità operative degli Ospedali dell'ASP.

4. Unità Operative coinvolte

U.O.S.D. Malattie Infettive Ospedale GP II
U.O.C. Anestesia e Rianimazione P.O. Guzzardi Vittoria
U.O.C. Anestesia e Rianimazione P.O. Maggiore Modica
U.O.C. Anestesia e Rianimazione P.O. Giovanni Paolo II Ragusa
U.O.C. Nefrologia P.O. Maggiore Modica

5. Modalità operativa

L'impianto di dispositivi intravascolari centrali può essere complicato da infezioni locali e sistemiche.

La diffusione ematogena dei germi può dare batteriemie, endocarditi, endoftalmiti, ascessi polmonari o cerebrali, artriti e osteomieliti.

Gli agenti patogeni più frequentemente implicati nelle infezioni correlate a cateteri intravascolari sono: CONS, *S. aureus* (porre particolare attenzione ai ceppi MRSA), Enterococchi (attenzione ai ceppi VRE); Gram negativi (*P.aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp*); miceti come *Candida spp*.

La probabilità di infezione è relativa al tipo di materiale e al sito di impianto. I più importanti fattori di rischio estrinseci associati a infezioni del torrente ematico correlati a catetere intravascolare sono:

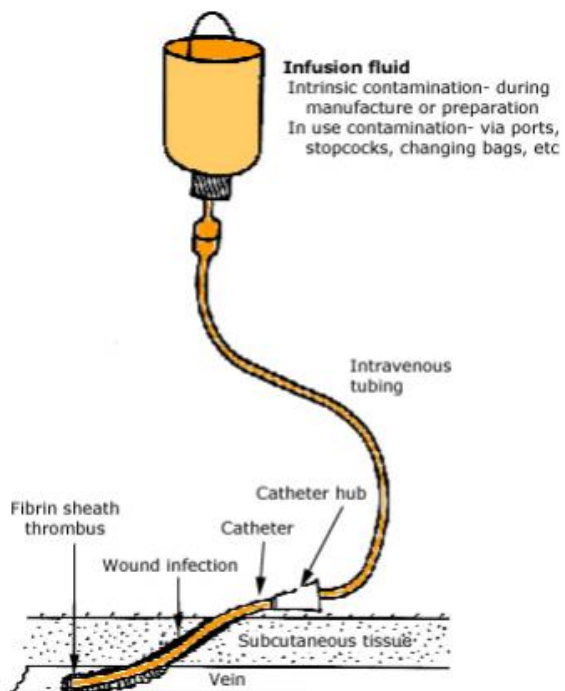
- Durata della cateterizzazione
- Tipo di materiale. I cateteri gravati da maggior rischio infettivo sono quelli in polietilene e cloruro di polivinile, rispetto a quelli in poliuretano, teflon o silicone.
- Condizioni di inserzione
- Cura del sito di cateterizzazione
- In relazione alla sede di inserzione, i cateteri impiantati nella femorale e nella giugulare sono più facilmente a rischio di infezione rispetto a quelli posizionati nella succlavia.
- Uso di nutrizione parenterale o emodialisi
- Cateteri non tunnellizzati rispetto a quelli tunnellizzati
- Cateteri non antibiotati
- Cateteri a lumi multipli rispetto a quelli a singolo lume (PICCs)

Alltri fattori di rischio comprendono:

- Trombosi del catetere
- Cateterizzazioni ripetute
- Manipolazione del catetere
- Presenza di foci settici a distanza

I cateteri a minor rischio di infezione sono quelli totalmente impiantabili come i port-a-cath.

Sources of intravenous catheter-related infection



Le principali sorgenti di infezione dei cateteri intravascolari includono la colonizzazione cutanea con migrazione dei microrganismi intorno al tratto intracutaneo; colonizzazione intraluminale del device; seeding ematogeno da un focus distante; somministrazione di soluzioni contaminate.

General recommendations for prevention of infections associated with any intravascular catheter in adult and pediatric patients

Health care worker education and training

Educate health care workers regarding indication for intravascular catheter use, proper procedures for insertion and maintenance, and infection control measures to prevent intravascular catheter-associated infections.

Hand hygiene

Observe proper hand hygiene either by washing hands with conventional antiseptic-containing soap and water or with waterless alcohol-based gels or foams. Use of gloves does not obviate the need for hand hygiene.

Aseptic technique during catheter insertion and care

Maintain aseptic technique for the insertion and care of intravascular catheters. Use maximal barrier precautions when inserting arterial or central venous catheters.

Catheter site care

Disinfect clean skin with an appropriate antiseptic before catheter insertion and at the time of dressing changes. A 2% chlorhexidine-based preparation is preferred, but there is no recommendation for its use in infants less than 2 months of age.

Use sterile gauze or sterile transparent semipermeable dressing to cover the catheter site.

Do not use topical antibiotic ointment or creams on insertion sites (except for dialysis catheters).

Replacement of intravascular catheters

Remove any intravascular catheter that is no longer essential.

Replacement of infusion sets

Replace administration sets (including secondary sets and add-on devices) every 7 days (in the absence of a clinical indication for earlier replacement). Replace tubing used to administer blood, blood products, or lipid emulsions within 24 hours of initiating the infusion. Replace tubing used to administer propofol infusions every 6 to 12 hours depending on its use, per the manufacturer's recommendation.

Parenteral fluids

Complete the infusion of lipid-containing solutions within 24 hours of hanging the solution.

Complete the infusion of lipid emulsions alone within 12 hours of hanging the solution.

Complete infusions of blood or other blood products within 4 hours of hanging the blood.

Intravenous injection ports

Clean injection ports with 70% alcohol or an iodophor before accessing the system.

La terapia antibiotica di bloccaggio (ALT) fornisce una soluzione antibiotica concentrata nel lume del catetere per raggiungere un livello di farmaco sufficientemente elevato da uccidere i batteri all'interno del biofilm del catetere, a catetere chiuso (non in uso), spesso associata a eparina.

Uno dei più importanti problemi nella gestione e nell'eradicazione dell'infezione correlata a catetere vascolare è la presenza di biofilm. Il biofilm costituisce una complessa architettura batterica che consente alle popolazioni batteriche di continuare a proliferare senza che gli antibiotici penetrino facilmente al suo interno.

I batteri presenti in un biofilm possono essere difficili da eradicare con la somministrazione sistemica di antibiotici, perché per eliminare il biofilm servono concentrazioni più elevate di antibiotico.

In particolare, le concentrazioni di antibiotici devono essere da 100 a 1000 volte più elevate per uccidere i batteri sessili (quelli che aderiscono a una superficie) all'interno di un biofilm rispetto a quelli che galleggiano come singole cellule.

Inoltre, la penetrazione degli antibiotici nel biofilm è variabile e dipende da fattori quali la composizione del biofilm e le proprietà fisiche e biochimiche degli antibiotici.

5.1 La diagnosi di infezione correlata a cateteri intravascolari si basa sulle seguenti metodiche:

Coltura punta di catetere

Emocolture seriate da vena periferica e da catetere: metodo quantitativo (se la concentrazione di microrganismi isolati dal sangue proveniente dal CVC è 5-10 volte superiore a quella dei microrganismi da sangue proveniente da vena periferica è possibile porre diagnosi di infezione CVC correlata);

DTP differential time to positivity (la crescita di microrganismi da un campione di sangue raccolto da catetere vascolare precede di almeno 2 h la crescita di microrganismi da campione raccolto da sangue periferico)

5.1.1 Indicazioni ALT

Nelle circostanze in cui si tenta il salvataggio del catetere la gestione include la terapia antibiotica di blocco (ALT) in combinazione con la terapia antimicrobica sistemica

In generale, l'ALT è utilizzata come terapia aggiuntiva insieme agli antibiotici sistemici per il trattamento delle infezioni del torrente ematico correlate al catetere (CRBSI) nel contesto del salvataggio del catetere.

I candidati per il salvataggio del catetere includono pazienti con un dispositivo intravascolare a lungo termine (>14 giorni) che sono emodinamicamente stabili con CRBSI a causa di un patogeno di virulenza relativamente bassa (stafilococchi coagulasi negativi o Enterobacteriaceae non MDR) in assenza di complicanze (tromboflebite settica, endocardite o infezione muscoloscheletrica metastatica).

5.1.2 Indicazioni per rimozione di un catetere vascolare:

Management of catheter-related bloodstream infection (CRBSI): Indications for catheter removal

In the setting of CRBSI, catheter removal (in addition to administration of systemic antimicrobial therapy) is warranted in the following circumstances, given the high likelihood of severe and/or progressive infection with antibiotic therapy alone:

- Sepsis
- Hemodynamic instability
- Presence of concomitant endocarditis or evidence of metastatic infection
- Presence of suppurative thrombophlebitis
- Presence of a propagating clot
- Persistent bacteremia after 72 hours of appropriate antimicrobial therapy
- Subcutaneously tunneled central venous catheter tunnel tract infection or subcutaneous port reservoir infection

In addition, catheter removal is warranted in the setting of infection with the following pathogens, given the relatively high virulence and relatively low likelihood of treatment response with antibiotic therapy alone:

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Drug-resistant gram-negative bacilli
- *Candida spp*

Refer to the UpToDate topic on treatment of CRBSI for further discussion.

UpToDate®

5.1.3 Controindicazioni per ALT:

- Storia di HIT (Heparin-induced thrombocytopenia) per ALT che contiene eparina. Solo la gentamicina può essere usata senza associazione con eparina.
- Allergia a uno qualsiasi dei componenti che costituiscono ALT.

- Convinzioni religiose o personali che dettano esclusione di ingestione o infusione di componenti di derivazione dal maiale (eparina). Anche in questo caso **l'unico antibiotico che può essere somministrato in ALT senza eparina è la Gentamicina.**
- Evidenza di infezione del sito di inserzione del catetere vascolare.

5.1.4 Procedure per esecuzione ALT:

Il volume di riempimento del lume del catetere deve essere determinato per identificare il volume della soluzione di bloccaggio necessaria per riempire il lume ma non per riversarla nella circolazione sistemica.

Un metodo comune utilizzato per determinare il volume di riempimento consiste nel lavare la linea con soluzione salina normale, collegare una nuova siringa da 5 ml al catetere e aspirare lentamente finché non appare il sangue sulla punta della siringa; la quantità di soluzione salina nella siringa è il "volume di riempimento" della soluzione di bloccaggio che deve essere somministrata al paziente.

In particolare, poiché l'estremità interna del catetere è aperta, una certa diffusione della soluzione di bloccaggio nella circolazione è inevitabile e di quantità imprevedibile.

Dovrebbe essere utilizzato un accesso endovenoso alternativo per la somministrazione di agenti diversi dalla terapia antimicrobica.

Idealmente l'ALT dovrebbe essere instillata almeno una volta al giorno. Il tempo di permanenza ottimale non è noto; i tempi di permanenza possono variare da ore a giorni, a seconda della stabilità della soluzione di bloccaggio e della quantità di tempo disponibile quando il catetere non è in uso. Alcuni studi supportano un tempo di permanenza minimo compreso tra 8 e 12 ore

Per i cateteri multilume, quando possibile è preferibile l'instillazione dell'ALT in tutti i lumi;

Al termine del tempo di permanenza o quando è necessario un uso alternativo del catetere, l'ALT deve essere aspirata (non scaricata nella vena) ed eliminata, per evitare l'esposizione sistemica all'antimicrobico e/o all'anticoagulante.

5.1.5 Preparazione ALT:

- Costituire una soluzione di 2 ml per ogni lume di PICC, Tunneled or Non-Tunneled Central catheter (e.g. Broviac)
- Costituire una soluzione di 5 ml per ogni lume di Implanted Vascular Access Ports (e.g. Port-A-Cath)
- La soluzione con eparina deve essere preparata solo con soluzione salina.
- La conservazione è ottimale a temperatura ambientale di 23-25 gradi C.

Catheter Type	Volume per lumen
PICC, Tunneled or Non-Tunneled Central catheter (e.g. Broviac)	2 mL
Implanted Vascular Access Port (e.g. Port-A-Cath)	5 mL

5.1.6 Procedura infermieristica:

- lavare accuratamente le mani
- indossare guanti
- disinfettare con soluzione alcolica la porzione esterna del catetere vascolare e la cute circostante e lasciare asciugare per 10 secondi
- eseguire un flush al catetere vascolare con 10 ml di soluzione salina
- collegare la siringa contenente ALT
- istillare ALT ed eliminare la siringa vuota
- chiudere in catetere vascolare e segnalare con etichetta che non può essere utilizzato per altre infusioni
- alla fine della durata di ALT (idealmente ogni 24 h) aspirare ALT con siringa sterile e infondere nuova ALT, ricominciando dalla disinfezione con soluzione alcolica e flush con 10 ml di soluzione salina.
- Alla fine di ALT eparinizzare il catetere vascolare

5.1.7 Esempi di Checklist

Esempio di *checklist* per il cambio medicazione di un CVC nel paziente adulto

PRIMA DELLA PROCEDURA

1. Identificazione del paziente
2. Verifica della corretta indicazione alla medicazione (scadenza settimanale o presenza di medicazione sporca, staccata o bagnata)
3. Verifica che il paziente sia informato della manovra
4. Verifica della presenza di tutto il materiale necessario per la procedura
5. Igiene delle mani secondo protocollo

DURANTE LA PROCEDURA

1. Utilizzo di guanti puliti non sterili
2. Palpazione del sito di emergenza per verificare eventuale dolenzia
3. Rimozione della membrana trasparente e del feltrino a rilascio di clorexidina (se presente)
4. Ispezione visiva del sito di emergenza
5. Rimozione del sistema *sutureless* ad adesività cutanea (se non è presente un sistema ad ancoraggio sottocutaneo)
6. Antisepsi cutanea con clorexidina 2% in alcool isopropilico al 70% o – in caso di nota intolleranza alla clorexidina – con iodopovidone 10%
7. Apertura del materiale necessario per la nuova medicazione
8. Utilizzo di guanti sterili, dopo nuova igiene delle mani secondo protocollo
9. Applicazione della nuova medicazione: feltrino a rilascio di clorexidina (se indicato), sistema *sutureless* ad adesività cutanea (se non è presente un sistema ad ancoraggio sottocutaneo), e membrana adesiva trasparente semipermeabile (con apposizione della data)
10. Conferma del mantenimento del campo sterile per tutta la durata della procedura

Esempio di *checklist* per il lavaggio periodico di un CVC nel paziente adulto

PRIMA DELLA PROCEDURA

1. Identificazione del paziente
2. Verifica della corretta indicazione al lavaggio del sistema (scadenza settimanale o sospetto di malfunzionamento da occlusione del lume)
3. Verifica che il paziente sia informato della manovra
4. Verifica della presenza di tutto il materiale necessario per la procedura
5. Igiene delle mani secondo protocollo

DURANTE LA PROCEDURA

1. Utilizzo di guanti puliti non sterili
2. Clampaggio della linea infusionale e rimozione del *needlefree connector*
3. Disinfezione del cono di connessione
4. Applicazione di nuovo *needlefree connector* e declampaggio della linea infusionale
5. Lavaggio pulsante con 10ml di soluzione fisiologica
6. Applicazione di *port protector*

Effetti avversi dell'ALT

Tossicità sistemica, comparsa di resistenza agli antibiotici e candidemia secondaria.

I potenziali effetti avversi dell'eparina includono il rischio di sanguinamento dovuto ad anticoagulazione sistemica involontaria e il rischio di HIT. L'eparina non dovrebbe essere utilizzata nell'ALT per i soggetti con una storia di HIT.

5.1.8 Prevenzione secondaria CRBSI

E' possibile utilizzare ALT anche per la prevenzione secondaria delle infezioni correlate a catetere vascolare, per i pazienti a rischio di sviluppare infezioni ricorrenti del torrente ematico.

Per la prevenzione di infezioni ricorrenti dovute a organismi Gram-positivi la combinazione più utilizzata prevede l'uso di vancomicina (25 mcg/mL) ed eparina (10 unità/mL)

Per la prevenzione di infezioni ricorrenti dovute a organismi Gram-negativi, combinazione di gentamicina ed eparina; la dose ottimale è incerta. La gentamicina (5 mg/mL) e l'eparina (5.000 unità/mL) sono state utilizzate con successo principalmente in pazienti con cateteri per emodialisi;

In alcuni pazienti trattati profilatticamente con blocchi di gentamicina ad alta concentrazione, livelli sistemici rilevabili di gentamicina sono stati associati a sintomi vestibolari (in assenza di perdita dell'udito). Gli agenti alternativi alla gentamicina includono le cefalosporine (come ceftazidime o cefepime) o i fluorochinoloni; tuttavia, i dati riguardanti il dosaggio profilattico di questi agenti sono limitati.

Il lock dei cateteri venosi con sostanze antimicrobiche non antibiotiche è ampiamente descritto in letteratura e si è dimostrato efficace per prevenire le CRBSI in pazienti con cateteri per dialisi e in pazienti

con ripetuti episodi di CRBSI nonostante una buona aderenza alla tecnica asettica (lock profilattico). Il lock attualmente più consigliabile in tal senso è il lock con taurolidina al 2% (per i cateteri che non prevedono l'uso di anticoagulanti) o il lock con taurolidina 1.35% + citrato 4% (per i cateteri per emodialisi o aferesi, che prevedono l'uso di anticoagulanti). Tale lock profilattico non va però utilizzato di routine, ma limitato a situazioni ad alto rischio di CRBSI. In casi selezionati, la profilassi delle infezioni dei cateteri per emodialisi potrà essere attuata mediante lock con EDTA tetrasodico.

La taurolidina è un derivato dell'aminoacido Taurina, un agente antimicrobico con ampio spettro di azione antibatterico e antifungino. I derivati metilici della Taurolidina interagiscono con la parete batterica (in particolare flagelli e fimbrie), provocando un danno irreversibile della parete batterica, che consiste nella impossibilità di adesione e quindi nella impossibilità di formare biofilm.

Trattamento conservativo (solo in pazienti selezionati) e/o decolonizzazione: lock therapy con taurolidina 2% (taurolidina + citrato in caso di cateteri da emodialisi) almeno 8 h al giorno per 5 giorni

Raccomandazioni per la gestione dei sistemi totalmente impiantabili (port)

Per la gestione dei sistemi totalmente impiantabili, valgono le raccomandazioni finora esposte. Alcuni aspetti peculiari sono i seguenti:

- L'antisepsi della cute prima del posizionamento dell'ago di Huber deve essere sempre effettuato con clorexidina al 2% in alcool isopropilico al 70% (applicazione per 30 secondi + attesa per 30 secondi).
- L'inserimento dell'ago di Huber deve essere sempre effettuato con guanti sterili: la mano non dominante dell'operatore deve mantenere fermo il reservoir, mentre la mano dominante inserisce l'ago.
- L'ago di Huber deve essere rimosso subito quando non più necessario e comunque sostituito dopo non più di sette giorni di permanenza.
- L'ago di Huber deve essere protetto e stabilizzato con una medicazione semipermeabile trasparente, ampia e bordata, per minimizzare il rischio di stravasamento da mobilizzazione dell'ago.
- La prolunga connessa con l'ago di Huber deve essere chiusa da un NFC a pressione neutra, che va sostituito secondo i criteri già indicati.
- La rimozione dell'ago di Huber va effettuato con tecnica a 'pressione positiva', come sopra descritto.
- Quando non in uso, il sistema totalmente impiantabile (port o PICC-port) deve essere sottoposto a periodico flush e lock con soluzione fisiologica, con la tecnica sopra descritta, con cadenza mensile (ogni 4 settimane) o – qualora suggerito da problemi logistici – anche trimestrale (ogni 12 settimane).

I sistemi totalmente impiantabili sono destinati ad un uso prevalentemente extra-ospedaliero (nel paziente ambulatoriale o in Day Hospital); qualora un paziente – ad esempio in trattamento chemioterapico ambulatoriale – sia costretto ad un ricovero ospedaliero, è bene non utilizzare il port, a meno che la gestione di tale accesso non sia affidata a personale medico o infermieristico specificamente e appropriatamente addestrato.

E' bene infine ricordare che la strategia di lasciare in sede per anni o a tempo indeterminato un port non più utilizzato è antiquata e controproducente. In linea generale, si consiglia di rimuovere ogni sistema totalmente impiantabile non più usato per chemioterapia, a meno che non si ritenga possibile un nuovo utilizzo entro 6-9 mesi.

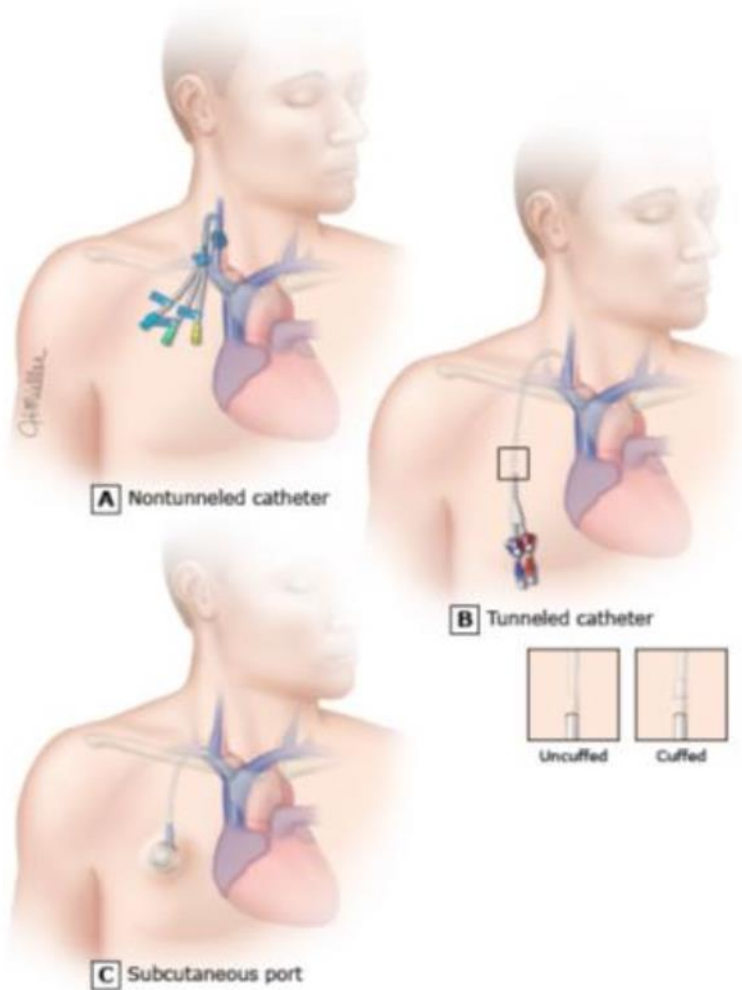
6. Riferimenti Bibliografici

- 1) Leonard A et al. Clinical practice Guidelines for the Diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious disease society of America. *Clin Inf Dis*, 2009. Vol 49, Issue 1, 1-45.
- 2) World congress on vascular access (WoCoVa): European raccomandations on the proper indication and use of peripheral venous access device. The ERPIUR consensus, 2021.
- 3) Group f Long term Central venous access devices (gaVeCeLT)-WoCoVa: Consensus on subcutaneously anchored securement devices for the securement of venous catheters. Current evidence and recommendations for future reasearch. 2020.
- 4) Pharmaceutical sevices antimicrobial stewardship program issued. Dec 2020.
- 5) Robinson, J. L., Tawfik, G., Saxinger, L., Stang, L., Etches, W., & Lee, B. (2005). Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(5), 951–953. <https://doi.org/10.1093/jac/dki311>
- 6) Cote D, Lok CE, Battistella M et al. Stability of Trisodium Citrate and Gentamicin Solution for Catheter Locks after Storage in Plastic Syringes at Room Temperature. *Can J Hosp Pharm*. 2010; 63:304-11.
- 7) Curtin, J., Cormican, M., Fleming, G., Keelehan, J., & Colleran, E. (2003). Linezolid compared with eperezolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(10), 3145–3148. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3145-3148.2003>
- 8) Droste, J. C., Jeraj, H. A., MacDonald, A., & Farrington, K. (2003). Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(4), 849–855. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg179>
- 9) Bookstaver PB, Rokas KE, Norris LB, Edwards JM, Sherertz RJ. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(24):2185-98.
- 10) Bookstaver, B., & Justo, J. A. (2014). Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infection and Drug Resistance*, 343. <https://doi.org/10.2147/idr.s51388>
- 11) Carratalà J. Role of antibiotic prophylaxis for the prevention of intravascular catheter-related infection. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 4:83-90.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/bsi-guidelines-2011.pdf>. Accessed June 8, 2018.
- 13) Cote D, Lok CE, Battistella M et al. Stability of Trisodium Citrate and Gentamicin Solution for Catheter Locks after Storage in Plastic Syringes at Room Temperature. *Can J Hosp Pharm*. 2010; 63:304-11.
- 14) Haimi-Cohen Y, Husain N, Meenan J, et al. Vancomycin and ceftazidime bioactivities persist for at least 2 weeks in the lumen in ports: simplifying treatment of port-associated bloodstream infections by using the antibiotic lock technique. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(5):1565-7.

- 15) Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infect Drug Resist.* 2014;7:343-63.
- 16) Mermel LA, Allon M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infections 2009 update. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1-45.
- 17) Pietruszka, M. University of Wisconsin Hospital and Clinics Guidelines for Anti-Infective Lock Solutions. Approved 1/2011
- 18) Stanford Hospital and Clinics. Antibiotic Lock Therapy Guideline. Reviewed 01/2015.
- 19) Yokoyama H, Aoyama T, et al. The cause of polyurethane catheter cracking during constant infusion of etoposide (VP-16) injection. *Yakagaku Zasshi.* 1998;118:581-88.
- 20) Zwiech R et al. Taurolidine citrate heparin lock solution effectively eradicates pathogens from the catheter biofilm in haemodialysis patients. *Am J Ther* 2013
- 21) Biseling TM et al. Taurolidine lock is highly effective against in preventing catheter related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin controlled prospective trial. *Clin Nutr*, 2010
- 22) Gavecelt 2024

7. Allegati

Types of central venous access



Long-term tunneled central venous catheters typically include a cuff (B) located just above (cephalad) to the skin exit site. The cuff facilitates tissue ingrowth over a 2- to 3-week period to anchor the catheter and minimize bacterial migration from the exit site.

Cefazolin 10 mg/mL + Heparin 10 units/mL

Materials and Equipment	Syringes: 5 mL(1), 10 mL (2), 20 mL (1) Needles: 19 to 21 gauge (1) Miscellaneous: Alcohol wipes, labels, syringe cap
Pharmaceuticals	Cefazolin Powder for Injection 500mg vial (1) Heparin Lock Flush Injection 100 units/mL Pre-Filled Syringe (1) Bacteriostatic Normal Saline vial (1)
Compounding	1. Clean all surfaces with 70% isopropyl alcohol 2. Assemble all pharmaceuticals and materials
To prepare 10 mg/mL antibiotic lock solution	<p><u>TWO MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitute 500 mg Cefazolin vial with 4.5 mL Bacteriostatic NS. This results in a concentration of 100 mg/mL 2. Add 1 mL of Cefazolin 100 mg/mL (100 mg) to the 20 mL syringe 3. Add 8 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 4. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 5. Agitate solution 6. Transfer 2 mL of Cefazolin -Heparin solution to a 10 mL syringe 7. Label with 30-hour expiration date <p><u>FIVE MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitute 500 mg Cefazolin vial with 4.5 mL Bacteriostatic NS. This results in a concentration of 100 mg/mL 2. Add 1 mL of Cefazolin 100 mg/mL (100 mg) to the 20 mL syringe 3. Add 8 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 4. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 5. Agitate solution 6. Transfer 5 mL of Cefazolin-Heparin solution to a 10 mL syringe <p>Label with 30 hour expiration date</p>
Beyond Use Dating	30 hours at room temperature, prepare on demand
Stability	<ul style="list-style-type: none"> • The stability of heparin (10 units/mL) was evaluated (per change in APTT) by combining cefazolin 10 mg/mL • Incubated in the dark at 4°C and 37°C • No clinically significant biological effect on heparin was noted, and solutions were visually physically compatible for 14 days

Ceftazidime 10 mg/mL + Heparin 10 units/mL

Materials and Equipment	Syringes: 5 mL(1), 10 mL (2), 20 mL (1) Needles: 19 to 21 gauge (1) Miscellaneous: Alcohol wipes, labels, syringe cap																				
Pharmaceuticals	Ceftazidime Powder for Injection 500mg vial (1) Heparin Lock Flush Injection 100 units/mL Pre-Filled Syringe (1) Bacteriostatic Normal Saline vial (1)																				
Compounding	1. Clean all surfaces with 70% isopropyl alcohol Assemble all pharmaceuticals and materials																				
To prepare 10 mg/mL antibiotic lock solution	<p>TWO MILLILITER LOCK SOLUTION</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitute 500 mg Ceftazidime vial with 5.3 mL Bacteriostatic NS. This results in a concentration of 100 mg/mL 2. Add 1 mL of Ceftazidime 100 mg/mL (100 mg) to the 20 mL syringe 3. Add 8 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 4. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 5. Agitate solution 6. Transfer 2 mL of Ceftazidime-Heparin solution to a 10 mL syringe 7. Label with 30-hour expiration date <p>FIVE MILLILITER LOCK SOLUTION</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitute 500 mg Ceftazidime vial with 5.3 mL Bacteriostatic NS. This results in a concentration of 100 mg/mL 2. Add 1 mL of Ceftazidime 100 mg/mL (100 mg) to the 20 mL syringe 3. Add 8 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 4. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 5. Agitate solution 6. Transfer 5 mL of Ceftazidime-Heparin solution to a 10 mL syringe <p>Label with 30-hour expiration date</p>																				
Beyond Use Date	30 hours at room temperature, prepare on demand																				
Stability	<p>10mg/mL and heparin 10 units/mL at UCSF Medical Center Hospital Pharmacy</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Ceftazidime 10 mg/mL</th> <th colspan="4">Heparin 10 units/mL</th> </tr> <tr> <th>Day</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>3</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>37°C</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>25°C</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>C</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table>	Ceftazidime 10 mg/mL	Heparin 10 units/mL				Day	0	1	3	7	37°C	C	C	C	C	25°C	C	C	C	C
Ceftazidime 10 mg/mL	Heparin 10 units/mL																				
Day	0	1	3	7																	
37°C	C	C	C	C																	
25°C	C	C	C	C																	

Gentamicin 2.5 mg/mL + Sodium Citrate 40 mg/mL (4%)

Materials and Equipment	Syringes: 5 mL(1), 10 mL (2) Miscellaneous: Alcohol wipes, labels, syringe cap
Pharmaceuticals	Gentamicin 40 mg/mL (2 mL vial) (1) Sodium Citrate 4% (40 mg/mL) (3 mL syringe) (2)
Compounding	1. Clean all surfaces with 70% isopropyl alcohol Assemble all pharmaceuticals and materials
To prepare 2 mg/mL antibiotic lock solution	<p><u>TWO MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Attach a "universal syringe tip adapter" to Sodium Citrate 4% syringe. Attach a 5 mL syringe. Add 2.8 mL Sodium Citrate 4% into the 5 mL syringe. 2. Add 0.2 mL of Gentamicin 40 mg/mL to the 5 mL syringe. 3. Cap and shake well to get uniform dilution. 4. Transfer 2 mL of Gentamicin-Sodium Citrate solution to a 10 mL syringe. 5. Label with 30-hour expiration date.
To prepare 5 mg/mL antibiotic lock solution	<p><u>FIVE MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Attach a "universal syringe tip adapter" to Sodium Citrate 4% syringe. Attach a 10 mL syringe. Add 5.6 mL Sodium Citrate 4% into 10 mL syringe. 2. Add 0.4 mL of Gentamicin 40 mg/mL to the 10 mL syringe. 3. Cap and shake well to get uniform dilution. 4. Transfer 5 mL of Gentamicin-Sodium Citrate solution to a 10 mL syringe. 5. Label with 30-hour expiration date.
Beyond Use Date	30 hours at room temperature, prepare on demand
Stability	<ul style="list-style-type: none"> • The stability of the gentamicin 2.5 mg/mL + Sodium Citrate 40 mg/ml combination were assessed by HPLC. • Incubated in a plastic bin with an opaque, snug-fitting lid. • Results indicate stability for at least 112 days at room temperature.

Linezolid 1 mg/mL + Heparin 10 units/mL

Materials and Equipment	Syringes: 5 mL(1), 10 mL (2), 20 mL (1) Needles: 19 to 21 gauge (1) Miscellaneous: Alcohol wipes, labels, syringe cap
Pharmaceuticals	Linezolid Pre-made Infusion 200mg/100mL bag (1) Heparin Lock Flush Injection 100 units/mL Pre-Filled Syringe (1) Bacteriostatic Normal Saline vial (1)
Compounding	1. Clean all surfaces with 70% isopropyl alcohol 2. Assemble all pharmaceuticals and materials
To prepare 1 mg/mL antibiotic lock solution	<p>TWO MILLILITER LOCK SOLUTION</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Add 5 mL Linezolid 2 mg/mL (10 mg) to a 20 mL syringe 2. Add 4 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 3. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 4. Agitate solution 5. Transfer 2 mL of Linezolid-Heparin solution to a 10 mL syringe 6. Label with 30-hour expiration date <p>FIVE MILLILITER LOCK SOLUTION</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Add 5 mL Linezolid 2 mg/mL (10 mg) to a 20 mL syringe 2. Add 4 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter" 3. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe 4. Agitate solution 5. Transfer 5 mL of Linezolid-Heparin solution to a 10 mL syringe <p>Label with 30-hour expiration date</p>
Beyond Use Date	30 hours at room temperature, prepare on demand
Stability	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid (2 mg/mL) initially evaluated alone and subsequently evaluated in combination of heparin at a concentration of 10 units/mL for 72 hr. Incubated at 37°C • Stabilities of antimicrobials assessed by bioassay • Inclusion of heparin at a concentration of 10 units/mL did not impair activity of linezolid against the biofilm

Vancomycin 2 mg/mL + Heparin 10 units/mL

Materials and Equipment	Syringes: 5 mL(1), 10 mL (2), 20 mL (1) Needles: 19 to 21 gauge (1) Miscellaneous: Alcohol wipes, labels, syringe cap
Pharmaceuticals	Vancomycin Powder for Injection 500mg vial (1) Heparin Lock Flush Injection 100 units/mL Pre-Filled Syringe (1) Bacteriostatic Normal Saline vial (1) Normal Saline 100mL bag (1)
Compounding	2. Clean all surfaces with 70% isopropyl alcohol Assemble all pharmaceuticals and materials
To prepare 2 mg/mL antibiotic lock solution	<p><u>TWO MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Add 5 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter." 7. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe. 8. Cap and shake well to get uniform dilution. 9. Remove and waste 10 mL from NS 100 mL bag. 10. Reconstitute 500 mg Vancomycin vial with 10 mL NS from bag and add back to bag. This results in a concentration of 5 mg/mL. 11. Draw 4 mL of Vancomycin 5mg/mL (20 mg total) into a syringe. 12. Slowly add 4 mL of Vancomycin 5 mg/mL (20 mg) to the 20 mL syringe with agitation. 13. Transfer 2 mL of Vancomycin-Heparin solution to a 10 mL syringe. 14. Label with 30-hour expiration date. <p><u>FIVE MILLILITER LOCK SOLUTION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Add 5 mL Bacteriostatic NS to the 20 mL syringe. Attach a "universal syringe tip adapter." 7. Add 1 mL Heparin 100 units/mL (100 units) to the 20 mL syringe. 8. Cap and shake well to get uniform dilution. 9. Remove and waste 10 mL from NS 100 mL bag. 10. Reconstitute 500 mg Vancomycin vial with 10 mL NS from bag and add back to bag. This results in a concentration of 5 mg/mL. 11. Draw 4 mL of Vancomycin 5mg/mL (20 mg total) into a syringe. 12. Slowly add 4 mL of Vancomycin 5 mg/mL (20 mg) to the 20 mL syringe with agitation. 13. Transfer 5 mL of Vancomycin-Heparin solution to a 10 mL syringe. <p>Label with 30-hour expiration date.</p>
Beyond Use Date	30 hours at room temperature, prepare on demand
Stability	<ul style="list-style-type: none"> • The stability of heparin (10 units/mL) was evaluated (per change in aPTT) by combining vancomycin 2.5 mg/mL. • Incubated in the dark at 4°Celsius and 37°Celsius • No clinically significant biological effect on heparin was noted, and solutions were visually physically compatible for 14 days.

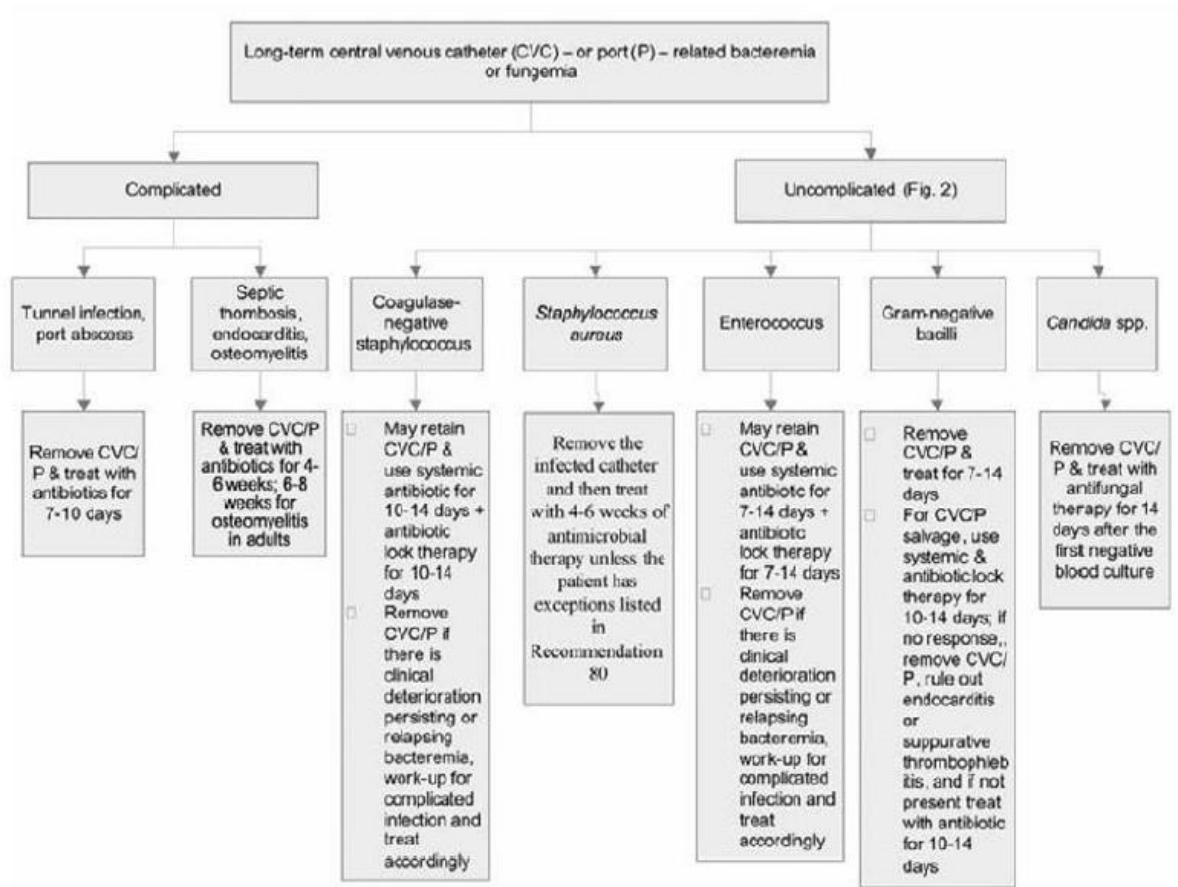


Figure 3. Approach to the treatment of a patient with a long-term central venous catheter (CVC) or a port (P)-related bloodstream infection.